

Versuche zur Darstellung von o-Oxy-phenylelessigsäuren und β -Chromanonen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Hans Vohl
aus Grub am Forst bei Coburg
1956

Versuche zur Darstellung von
o-Oxy-phenylelessigsäuren und
ß-Chromanonen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

H a n s V o h l

aus
Grub am Forst
bei Coburg

-1956-

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen



Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 1956

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. S c h n e i d e r

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

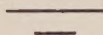
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von November 1952 bis März 1955 im Insti-
tut für angewandte Chemie an der Universi-
tät Erlangen ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor
Dr. O. DANN, bin ich für die vielen wertvol-
len Anregungen und für die meiner Ausbildung
gewidmete Mühe zu größtem Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	1
Theoretischer Teil:	
1. Geschichte: β -Chromanone in Naturstoffen..	3
Synthetische β -Chromanone	4
o-Oxy-phenylelessigsäuren	5
Schematische Darstellung der Azlaktone-Synthese	6
Willgerodt-Reaktion	8
2. Diskussion über:	
a) mit Hilfe der Willgerodt- Reaktion dargestellte o-Oxy- phenylelessigsäuren	9
b) Nebenreaktion zu o-Oxy- phenyl-glyoxylsäure und 5,5'-Dimethyl-iso-ox-indigo	10
c) Abspaltung der Seitenkette eines Ketones	12
d) Reaktionsfolge zu den Carb- oxymethyl-phenoxyessig- säuren (Übersicht)	15
e) die Darstellung von β -Chro- manonen und Vergleich mit den Ergebnissen deutscher u. englischer Autoren	16
Versuchsteil:	
1. Darstellung der Ausgangsketone	
a) Darstellung allgemein	19
b) Verschiedene Möglichkeiten der Darstellung des 6-Oxy- 3,4-dimethoxy-acetophenon..	21
2. Darstellung substituierter o-Oxy-phenyl- essigsäuren über das betr. Thioessigsäure- morpholid mit Hilfe der Willgerodt- Reaktion	25

3. Darstellung der 6-Oxy-3-methyl-phenyl-glyoxylsäure	29
4. Darstellung des 5,5'-Dimethyl-iso-ox-indigo..	30
5. Darstellung der Carboxymethyl-phenoxy-essigsäuren und β -Chromanone	35
6. Literaturnachweis	46
7. Lebenslauf	53



ZUSAMMENFASSUNG

Die Jahrzehnte währenden, zahlreichen Versuche zur Darstellung von substituierten o-Oxy-phenylessigsäuren wurden durch erstmalige Anwendung der W i l l g e r o d t -Reaktion auf diesen Verbindungstyp erweitert. Es konnten die 6-Oxy-3-methyl- und die 2-Oxy-4,5-Dimethyl-phenylessigsäure neu, die 2-Oxy-4-methoxy- und die 2-Oxy-4,5-dimethoxy-phenylessigsäure auf diesem Wege erstmalig erhalten werden.

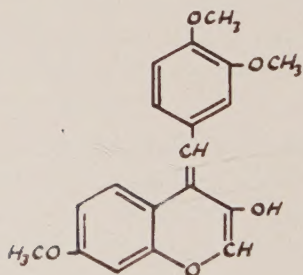
Die Reaktionsfreudigkeit dieser substituierten γ -Oxysäuren ließ bei der Durchführung der W i l l g e r o d t -Reaktion Nebenprodukte entstehen, die z.T. identifiziert werden konnten und geeignet erscheinen, Hinweise auf den trotz umfangreicher Literatur noch nicht völlig geklärten Verlauf der W i l l g e r o d t -Reaktion zu geben: Die Abspaltung der Seitenkette eines substituierten o-Oxy-acetophenons wurde durch Abfangen des Reaktionsproduktes auf der Thiomorpholidstufe und Synthese nachgewiesen, ferner wurde erstmalig das Auftreten einer α -Keto-carbonsäure bei der W i l l g e r o d t -Reaktion festgestellt und deren Kondensation mit der entspr. o-Oxy-phenylessigsäure zu einem neuen Derivat des Iso-ox-indigo durchgeführt.

Die zur Gewinnung von β -Chromanonen unerlässlichen o-Carboxymethyl-phenoxycarbonsäuren wurden ebenfalls mit Hilfe der W i l l g e r o d t -Reaktion bei Einsatz leicht herzustellender Ausgangsketone in befriedigender

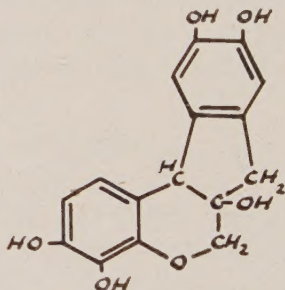
Ausbeute und auf kurzem Wege zugänglich gemacht. Durch Ringschluß dieser so gewonnenen Dicarbonsäuren steht nunmehr das 6-Methyl-chromanon-(3) als Modells substanz in beliebiger Menge zur Verfügung. Ebenfalls neu erhalten wurde das für Synthesen auf dem Gebiete einiger Naturstoffe unentbehrliche 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3), dessen Darstellung ausführlich diskutiert wurde. Während Angaben deutscher Forscher über das unsubstituierte Chromanon-(3) bestätigt werden konnten, mußten Veröffentlichungen englischer Autoren über das 7-Methoxy-chromanon-(3) widerlegt werden.

THEORETISCHER TEIL

Seitdem im Jahre 1899 ¹⁾ ein Formelbild für das Brasilin, den farblosen Bestandteil des Rotholzes, bzw. 1902 eine solche für das Trimethylbrasilin ²⁾ aufgestellt wurde und im Hämatoxylin des Blauholzes ein Oxyderivat des Brasilins erkannt war ³⁾, bemühten sich



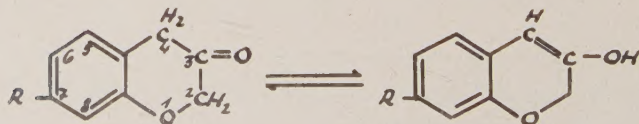
Trimethylbrasilin (1902)



Hämatoxylin (1904)

verschiedene Autoren um die Darstellung des in diesen Stoffen enthaltenen Grundgerüstes. Dazu können theoretisch β -Chromanone herangezogen werden, vor allem sollte hierzu das 7-Methoxy-chromanon-(3) in größerer

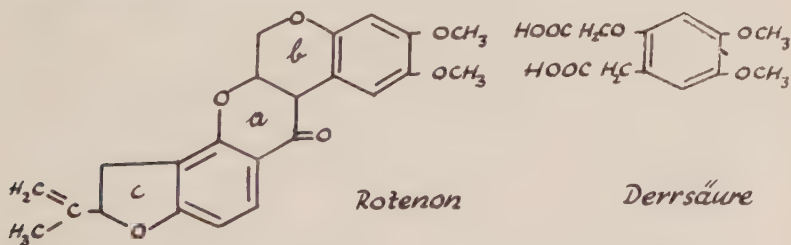
β -Chromanon oder Chromanon-(3)



$R = H_3CO- : [7\text{-Methoxy-chromanon-(3)}]$

Menge verfügbar sein. Trotzdem die seinerzeitige Formulierung des Trimethylbrasilin inzwischen aufgegeben werden mußte ⁴⁾, wäre es von Interesse, mit Hilfe des 7-Methoxy-chromanon-(3) durch Kondensation mit Vanillinmethyläther zu diesem Körper zu gelangen.

Die spätere Feststellung, daß auch noch in anderen Naturstoffen, wie z.B. dem Rotenon ^{5,6)}, ein Chromanongerüst anzutreffen ist, hat den Versuchen mit substituierten β -Chromanonen neue, interessante Ausblicke eröffnet. Die bei der Strukturaufklärung des Rutenon s.Zt. zuerst von A. B u t e n a n d t und W. M c C a r t n e y ⁵⁾ aufgefundene "Derrssäure" müßte sich mit dem daraus herzustellenden 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3) zu Synthesen auf diesem Gebiet verwenden lassen ¹⁰⁰⁾.



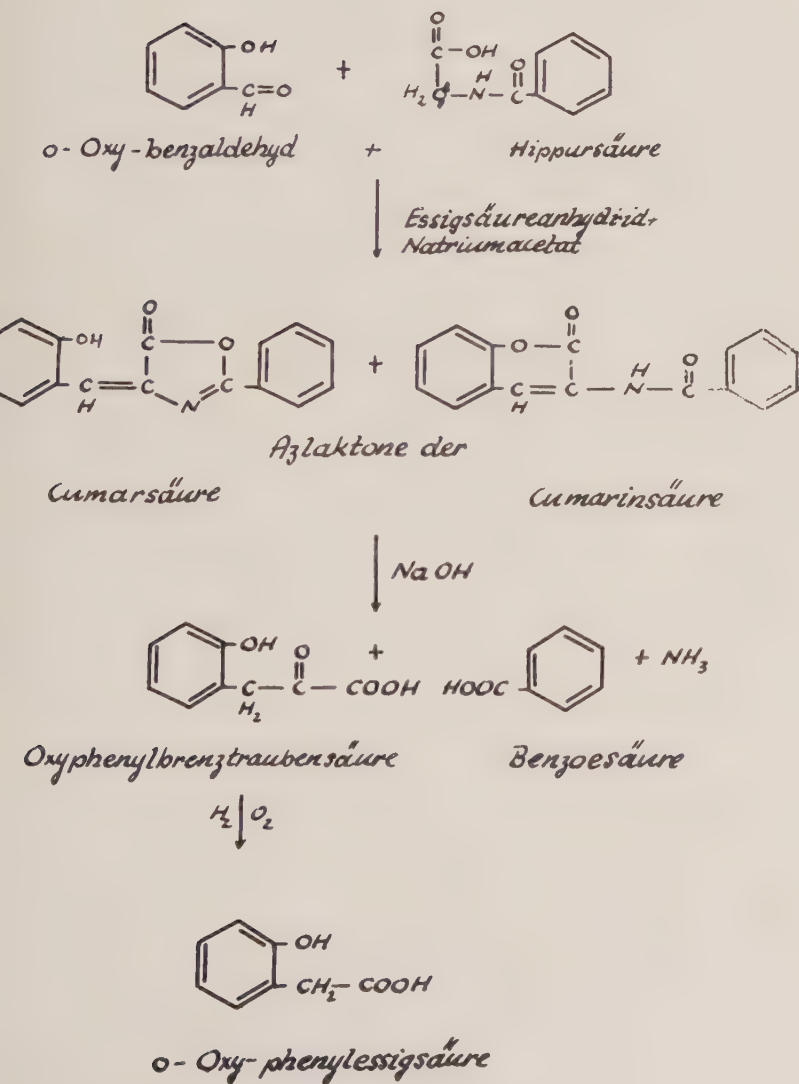
Erfolggekrönte Synthesen auf dem Gebiete der β -Chromanone liegen erst aus neuerer Zeit vor. So gelang es 1948 A. R o b e r t s o n und Mitarbeitern ⁷⁾ nach Vorarbeiten, die bis in das Jahr 1933 zurückreichen, mit dem 8- und 7-Methoxy-chromanon-(3) die ersten β -Chromanone zu erhalten; vorhergehende Versuche zur Darstellung des 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3) waren, offensichtlich aus Mangel an schwer zugänglichem Ausgangsmaterial, gescheitert ⁸⁾. P. P f e i f f e r und E. E n d e r s ⁹⁾ erhielten 1951 nach ebenfalls jahrelangen, aber von den Engländern unabhängigen Arbeiten das unsubstituierte Chromanon-(3). Ein weiteres, wenn

auch für diese Zwecke ungeeignetes 5,6-Benzochromanon-(3) beschrieben 1953 M. J u l i a und M. B a i l l a r g é ¹⁰⁾ im Zuge ihrer Veröffentlichungen über Pflanzenwachstumsfaktoren.

Gemeinsam war allen diesen Versuchen der Weg über die entsprechenden o-Carboxymethyl-phenoxyessigsäuren, welche am Hydroxyl verätherte o-Oxy-phenyl-essigsäuren darstellen. An der schwierigen Gewinnung der letzteren scheiterten die Arbeiten wiederholt oder wurden doch entscheidend verzögert ¹¹⁾.

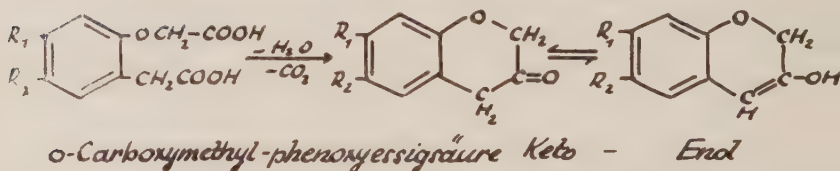
Zwar hatten A. B a y e r und P. F r i t s c h ¹²⁾ schon 1884 die o-Oxy-phenylessigsäure aus Isatin hergestellt und auch später fehlte es nicht an Versuchen, bessere Zugangsmöglichkeiten zu ihr zu schaffen: sei es nun vom Salicylaldehyd-methyläther über das 2-Methoxymandelsäurenitril ^{11,13)} oder verschieden substituierte Cumarone ^{14,15,16)}, die bis heute präparativ wichtigste Methode blieb die sog. "Erlenmeyer-Azlakton-Synthese" ¹⁷⁾, die sich als Ausgangsmaterialien der Hippursäure ¹⁸⁾ und des betr. o-Oxy-benzaldehydes bedient:

Schematische Darstellung der Azlaktone-Synthese



Auf diese Weise wurde die o-Oxy-phenylelessigsäure 1904 von E. E r l e n m e y e r jun.¹⁹⁾ hergestellt, nach Verbesserung der Methode⁹²⁾ folgten substituierte o-Oxy-phenylelessigsäuren. Um nun unter Umgehung der empfindlichen o-Oxy-phenylelessigsäuren zu den für den Ringschluß zum β -Chromanon unentbehrlichen o-Carboxymethyl-phenoxyessigsäuren zu gelangen, kann man bereits den entspr. o-Oxy-benzaldehyd mit Bromessigester veräthern, der dann weiter mit Hilfe der Azlaktonsynthese zur o-Carboxymethyl-phenoxyessigsäure aufzubauen ist. Der Ringschluß unter Decarboxylierung und Wasserabspaltung erfolgt in beiden Fällen von der freien Dicarbonsäure aus mit Essigsäureanhydrid allein⁹⁾ oder zusammen mit Natriumacetat^{7,8)} oder mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure²²⁾.

Ringschluß zum β -Chromanon:



Es ist offensichtlich, daß mit der Zugänglichkeit des betr. substituierten o-Oxy-benzaldehydes die Gangbarkeit des ganzen Weges beschränkt wird, abgesehen von der zeitraubenden und kostspieligen Arbeitsweise sowie den unbefriedigenden Ausbeuten.

Es war daher Ziel der vorliegenden Arbeit, in erster Linie die Darstellung von substituierten o-Oxy-phenylelessigsäuren mit Hilfe andersartiger Methoden zu untersuchen, zweitens die Herstellung der zum Ringschluß notwendigen o-Carboxymethyl-phenoxyessigsäuren entscheidend zu verbessern und dadurch letztens die angestrebten β -Chromanone endlich besser zugänglich zu machen.

Den "bestechenden Vorteil, leicht zugängliche Ausgangsprodukte in o-Oxy-phenylelessigsäuren umzuwandeln, besitzt die sog. "WILLGERODT-REAKTION". Darunter versteht man ganz allgemein die Umsetzung gesättigter oder ungesättigter aliphatischer, aromatischer oder auch gemischter Ketone in die ω -Carbonsäuren mit gleicher Anzahl von Kohlenstoffatomen unter dem Einfluß von Schwefelwasserstoff und Schwefel in Gegenwart von Basen. Obgleich seit der ersten Veröffentlichung von C. W i l l g e r o d t ²³⁾ eine Unzahl von Ketonen in die entspr. Carbonsäuren verwandelt wurde und die anfangs mit Schwefel und Ammoniumpolysulfid im Autoklaven bei höherer Temperatur durchgeführte Reaktion mit der Verwendung von höhersiedenden Aminen, wie Morpholin oder Piperidin u.a., unter Rückfluß durch K. K i n d l e r ²⁴⁾, A. B i n z und L.H. P e n c e ²⁵⁾ und E. S c h w e n k und E. B l o c h ²⁶⁾ entscheidend verbessert wurde, war es verschiedentlich aufgefallen und zuletzt von E. S c h w e n k und E. B l o c h ²⁵⁾ festgestellt worden, daß die W i l l g e r o d t -Reaktion anscheinend auf hydroxyl-substituierte Aromaten nicht anwendbar sei. 1946 gelang jedoch J.A. K i n g und F.H.Mc. M i l l a n ²⁷⁾ erstmalig eine W i l l g e r o d t -Reaktion mit freier Hydroxylgruppe im Benzolkern. Aus o-, m- und p-Oxy-acetophenon gewannen sie die entspr. Oxy-phenyl-essigsäuren. Zur selben Zeit veröffentlichten dann E. S c h w e n k und D. P a p a ²⁸⁾ u.a. die Darstellung der p-Oxy-phenylelessigsäure aus p-Oxy-acetophenon mit Morpholin und Schwefel, während A.C. O t t, L.A. M a t t a n o und G.H. C o l e m a n ²⁹⁾ die p-Oxy-phenylelessigsäure sogar in halbertechnischem Maßstabe (10 engl. Pfund) aus dem Keton mit Ammoniumpolysulfid, Schwefel und Isopropanol im Schüttelautoklaven mit 45 %iger Ausbeute erhielten.

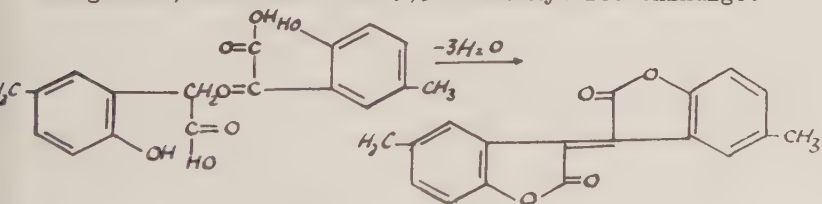
Die auffallende Beschäftigung der amerikanischen und englischen Autoren mit den Oxy-phenylelessigsäuren nach dem Ende des zweiten Weltkrieges bzw. die um diese Zeit erfolgte Veröffentlichung ihrer Versuche steht in Zusammenhang mit dem Auftreten der Phenyl- und Oxy-phenylelessigsäuren in verschiedenen Penicillinen. Nachdem die o-Oxy-phenylelessigsäure in den Penicillinmutterlaugen entdeckt ³⁰⁾ und aus Penicillinverunreinigungen isoliert war ³¹⁾, gab man die präformierte Säure zu den Penicillinnährlösungen ³²⁾. Zur Herstellung der plötzlich für die Großproduktion so wichtigen o-Oxy-phenylelessigsäure ging man teilweise noch alte Wege vom o-Methoxy-benzaldehyd aus ¹³⁾, teils ließ man sich die für diesen Zweck eingesetzte W i l l g e r o d t - Reaktion patentieren ³³⁾.

Versuche mit substituierten o-Oxy-acetophenonen als Ausgangsmaterial fanden sich in der Literatur nicht beschrieben. Es war jedoch zu erwarten, daß der wachsende Einfluß weiterer Substituenten eine so komplexe Reaktion wie die mit Morpholin und Schwefel zu den erstrebten o-Oxy-phenylelessigsäuren ungünstig beeinflussen und die Bildung unerwünschter Nebenprodukte fördern mußte ³⁴⁾.

Darstellung von o-Oxy-phenylelessigsäuren mit Hilfe der W i l l g e r o d t - Reaktion.

Die Versuche des Verfassers richteten sich zunächst auf die Darstellung der als Modellsubstanz vorgesehenen 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure, da das 6-Oxy-3-methyl-acetophenon durch Acylieren von p-Kresol nach A. S p a s s o w ³⁶⁾ und anschließende F r i e s'sche

Verschiebung ^{37,38)} leicht und in guten Ausbeuten zugänglich ist. Von diesem Keton aus gelang nach zeitraubenden Versuchen durch die W i l l g e r o d t - Reaktion die einwandfreie Darstellung der gesuchten Säure. Dabei stießen wir unter Reaktionsbedingungen, die im Versuchsteil näher beschrieben sind, auf die 6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure ³⁹⁾ als ein Nebenprodukt der W i l l g e r o d t -Reaktion. Die Keto-säure konnte identifiziert werden durch Vergleich mit den in der Literatur vorhandenen Angaben ^{39,40)} und durch ihre Überführbarkeit in das charakteristische Kondensationsprodukt mit der 6-Oxy-3-methyl-phenyl-essigsäure, den tiefroten 5,5'-Dimethyl-iso-oxindigo:



Ähnliche Kondensationsreaktionen waren bereits von K. F r i e s und G. F i n c k ³⁹⁾ untersucht und neuerdings von C. C h o v i n ⁴¹⁾ beschrieben worden. Die Kondensation von o-Oxy-phenylessigsäure mit o-Oxy-phenylglyoxylsäure zeigte erstmalig E. K l i n g s b e r g in seiner Zusammenfassung über "The Chemistry of the Pechman Dyes" ⁴²⁾.

Die Literatur über die Theorie der W i l l g e r o d t -Reaktion ist sehr umfangreich ⁴³⁻⁵³⁾ und zum Teil bereits von M. C a r m a c k und M.A. S p i e l m a n in "ORGANIC REACTIONS" ⁵⁴⁾ zusammengefaßt worden. Sie bestätigt im Grunde die ursprüngliche Auffassung von C. W i l l g e r o d t ⁵⁵⁾ über die Erhaltung der Kohlenstoffkette, Reduktion des Ketones durch Schwefelwasserstoff und Oxydation zur Carbonsäure durch Schwefel. Zur Stützung ihrer theoretischen Erwägungen konnten die

Autoren zahlreiche Spalt- und Zwischenprodukte heranziehen, die sie bei sorgfältiger Untersuchung der Reaktionsgemische fanden. Eine kurze Abhandlung über "Abnormalities in the Willgerodt Reaction" gibt R.T. Arnold, E. Schultz und H. Klug⁵⁶⁾ mit Angaben über Beobachtungen von C. Willgerodt^{55,57,58)} und L.F. Fieser und G.W. Kilmer⁵⁹⁾, die noch der Ergänzung durch die neuere Literatur bedürfen⁶⁰⁻⁶⁷⁾. So wurden an unerwarteten Reaktionsprodukten die Grundkohlenwasserstoffe, Benzoesäure, sehr oft Thiophene sowie Reaktionsprodukte des aufgespaltenen Morpholin gefunden. Eine Ketosäure, wie sie von uns erhalten wurde, war bisher weder beobachtet noch als Zwischen- oder Nebenprodukt in Erwägung gezogen worden. (s. auch Tabelle 3. Umschlagseite).

Bestätigt wurden unsere Erfahrungen mit substituierten o-Oxy-acetophenonen bei der Willgerodt-Reaktion mit Morpholin und Schwefel durch unveröffentlichte Versuche am hiesigen Institut. J. Lang erhielt im Falle des 6-Methoxy-2,4-dimethyl-acetophenon an Statt der erwarteten 6-Methoxy-2,4-dimethyl-phenyl-essigsäure in Nebenreaktion die 6-Methoxy-2,4-dimethyl-phenylglyoxylsäure als alleiniges Hauptprodukt.

Unsere Annahme einer Nebenreaktion, die zur Ketosäure führte, konnte gestützt werden durch die Tatsache, daß mehrstündiges Kochen des isolierten und gereinigten 6-Oxy-3-methyl-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholides mit Schwefel und Morpholin keine weitere Reaktion verursachte. Das eingesetzte Thiomorpholid blieb unverändert und lieferte beim Verseifen und üblichen Aufarbeiten die reine 6-Oxy-3-methyl-phenylessigsäure.

Diese schwer zu kontrollierenden, unerwünschten Nebenreaktionen verbrauchten bei der Herstellung der 6-Oxy-3-methyl-phenylessigsäure weniger als die Hälfte des eingesetzten o-Oxy-ketones, bei der Herstellung der 2-Oxy-

4-methoxy-phenyllessigsäure etwa die Hälfte, während bei der Herstellung der 6-Oxy-3,4-dimethoxy-phenyl-essigsäure die Hauptmenge des eingesetzten, kostbaren 2-Oxy-4,5-dimethoxy-acetophenon in Nebenprodukten verlorenging.

Unter diesen wurde außerdem bei der Darstellung des Thiomorpholides der o.a. 6-Oxy-3,4-dimethoxy-phenyl-essigsäure eine Verbindung vom Schmp. 261° isoliert, welche Schwefel und Stickstoff enthielt. Zunächst hatte die Vermutung nahe gelegen, daß es sich um das in der amerikanischen Literatur öfters als Nebenprodukt beschriebene Dithioöxalodimorpholid vom Schmp. $253-255^{\circ}$ ⁶³⁻⁶⁷⁾ handeln würde. Sein Auftreten wird besonders bei der Umsetzung von ungesättigten Ketonen beobachtet ⁶³⁾, man führte es jedoch auf eine Spaltung des Morpholin beim Kochen mit Schwefel zurück, wobei es ohne Ketonzugabe in Ausbeuten bis zu 14 % festgestellt wurde ⁶⁶⁾. Die Verseifung dieses Oxalsäurederivates mit starkem Alkali ergab erwartungsgemäß Oxalsäure ⁶³⁾.

Bei der Verseifung unseres Spaltproduktes mit 50 %igem Kaliumhydroxyd war jedoch keine Oxalsäure nachweisbar. Die Struktur der Verbindung als eines Acetaldehyd-di-[thio-N-morpholyl]-acetal wird ferner nahegelegt durch ihre Herstellung aus Paracetaldehyd, Morpholin und Schwefel unter denselben Bedingungen, unter welchen F.H.Mc M i l l a n und J.A. K i n g ⁶⁸⁾ das analoge Produkt des Formaldehyd aus Paraformaldehyd, Morpholin und Schwefel erhalten hatten. Es darf daher angenommen werden, daß das aufgefundene Produkt aus einer Spaltungsreaktion des eingesetzten Ketones, nicht aber aus einer Spaltung des als Lösungsmittel und Reaktionspartner dienenden Morpholin stammt.

Wegen der geschilderten teilweisen Unbrauchbarkeit der W i l l g e r o d t -Reaktion zur Herstellung der angestrebten Mengen 6-Oxy-3,4-dimethoxy-phenyllessigsäure,

die mit Bromessigester weiter zur 2-Carboxymethyl-4,5-dimethoxy-phenoxyessigsäure umgesetzt werden sollte, entschlossen wir uns, zuerst das o-Oxy-ke-ton mit Bromessigester zu veräthern und mit dem entstandenen 4,5-Dimethoxy-2-acetyl-phenoxyessigsäure-methylester die W i l l g e r o d t -Reaktion zu versuchen. Dabei muß nach der Stickstoffanalyse auf ein Di-thiomorpholid geschlossen werden, wie es durch Kochen mit Schwefel und Morphin nach dem Vorhandensein zweier Carboxylgruppen erwartet werden konnte. Eine ähnliche Verbindung war bisher nur von R. T r a v e ⁶⁹⁾ festgestellt worden, der im Falle der 6-Methoxy-phenylen-diessigsäure ein Dimorpholid erhalten haben will, das keinen Schwefel enthielt. Die Verseifung unseres Di-thiomorpholides führte zu der erwarteten 2-Carboxymethyl-4,5-dimethoxy-phenoxyessigsäure ("Derrsäure") in der brauchbaren Ausbeute von 14 %, berechnet auf das eingesetzte 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon.

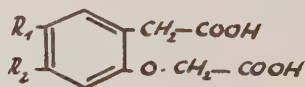
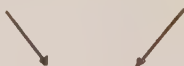
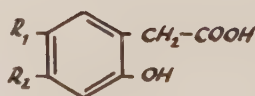
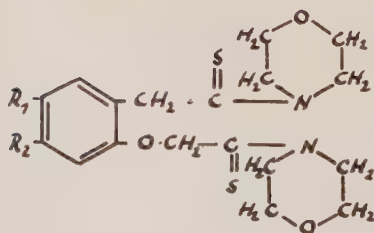
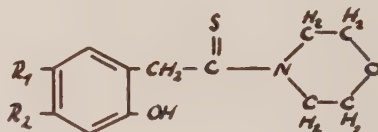
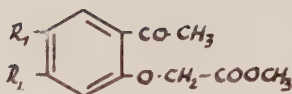
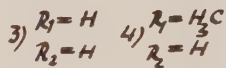
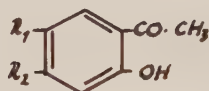
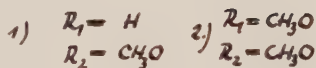
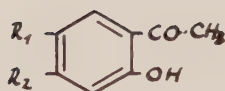
Dieselbe Reaktionsfolge bewährte sich auch für die Herstellung der 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure. Die 2-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure konnte zwar in befriedigender Ausbeute erhalten werden, jedoch bereitete ihre Verätherung mit Bromessigester Schwierigkeiten. Man konnte sie in der weiter unten beschriebenen Kaliumpropylatlösung nicht durchführen, weil die zu veräthernde Säure darin zu schwer löslich ist. Zur Verätherung in Aceton und Kaliumcarbonat mußte die freie Säure in den Ester übergeführt werden, dessen Darstellung aber wegen vorherrschender Lactonbildung der γ -Oxy-Säure auf Schwierigkeiten stieß. Dieselben Erfahrungen hatten wohl auch schon A. R o b e r t s o n ^{70,8)} bewogen, zur Darstellung derselben beiden Säuren über das Azlaktone bereits die Aldehyde mit Bromessigester zu veräthern.

Bei wiederholten Versuchen, die Verätherung nach M. J u l i a und M. B a i l l a r g é in wässriger Lösung mit Chloressigsäure und Kaliumcarbonat zu erreichen ¹⁰⁾, konnte stets nur das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Dagegen wurde die von P. P f e i f f e r und Mitarbeitern ⁹⁾ eingeführte Verätherung mit Bromessigester in einer Kaliumpropylatlösung im Falle der 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure glatt erreicht.

Aus diesen Erfahrungen ergab sich eine je nach den Substituenten der gewünschten Carboxy-~~4~~3-methyl-phenoxy-essigsäuren verschiedene Arbeitsweise:

Reaktionschema zur Herstellung
von Carboxylmethyl-phenoxyessigsäuren



B - Chromanone

Der Ringschluß zu dem entsprechenden Chromanon-(3) wurde in jedem Falle von der betr. o-Carboxymethyl-phenoxyessigsäure aus unternommen.

Beim unsubstituierten Chromanon-(3) wurden die Angaben von P. P f e i f f e r und E. E n d e r s ⁹⁾ bestätigt gefunden, daß eine Ausbeute von 22 % beim zweistündigen Erwärmen des Ausgangsproduktes mit Essigsäureanhydrid auf 110-115° erhalten wird.

Bei unserem 6-Methyl-chromanon-(3) war jedoch schon 16 Stunden Kochen mit Essigsäureanhydrid bei einer Badtemperatur von 150° erforderlich. Nach Abdestillieren des Essigsäureanhydrides ging das 6-Methyl-chromanon-(3) direkt als fast farbloses bis schwach gelbliches Öl in einer Ausbeute von 75 % über. Seine grüne Eisen-(III)-chloridreaktion zeigte einen deutlichen Enolgehalt an, der nach der Methode von K.H. M e y e r ⁷¹⁾ bestimmt, einen Gehalt von 7,8 % Enol ergab. Die nach mehrwöchigem Stehen des Öles auskristallisierenden Anteile konnten wegen der geringen Menge noch nicht untersucht werden, können nach den bei den anderen Chromanonen gemachten Erfahrungen jedoch wohl als die Ketoform angesprochen werden. Das Chromanon zersetzte sich nach einiger Zeit trotz Aufbewahrung in einer dunklen Glasstöpselflasche. Die 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure lieferte mit Essigsäureanhydrid allein auch nach 42-stündigem Sieden unter Rückfluß quantitativ das Ausgangsmaterial zurück. So wurde auf die für dasselbe Chromanon von A. R o b e r t s o n und Mitarbeitern ⁷⁾ angewandte Methode des Ringschlusses mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zurückgegriffen. Wir erhielten unter den angegebenen Bedingungen in erster Stufe auch das beschrie-

bene Enolacetat, bei weiterer Behandlung jedoch nicht das von A. R o b e r t s o n beschriebene 7-Methoxychromanon-(3) vom Schmp. 163° , welches keine Eisen-(III)-chloridreaktion geben sollte. Das bei uns als Ätherrückstand hinterbleibende braune Öl war mit keiner Behandlung und auch nach wochenlangem Stehen nicht zum Kristallisieren zu bringen. Es wurde destilliert und ergab ganz analog dem vorhergehenden unsubstituierten Chromanon-(3) und dem 6-Methyl-chromanon-(3) ein schwach gelbes Öl mit angenehm fruchtartigem, cumarin- und vanillinverwandtem Geruch. Die blauviolette Eisen-(III)-chloridreaktion zeigte wiederum einen Enolgehalt an, der, nach K.H. M e y e r titriert, 7,5 % betrug. Als die zur Analyse eingeschickte, ölige Substanz nach mehreren Wochen und längerem Bahntransport zurückkam, war sie zu farblosen Kristallen erstarrt, die keine Eisen-(III)-chloridreaktion mehr zeigten und einen Schmp. von 51° besaßen. Das Dinitrophenylhydrazon von A. R o b e r t s o n und das aus unserem Produkt ist identisch. Wir konnten außerdem noch das Oxim erhalten.

Es liegt der Schluß nahe, daß das primär im Gleichgewicht vorliegende Gemisch von Keto- und Enolform sich beim Stehen zu Gunsten der Ketoform verschiebt.

Im Falle des 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3) konnte der Ringschluß ebenfalls nur mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erreicht werden. Auch hier besteht noch im Schmp. mit dem von A. R o b e r t s o n erhaltenen Enolacetat ⁸⁾ Übereinstimmung. Bei der Aufarbeitung mit Natronlauge und Ausäthern nach Ansäuern und Waschen kristallisierte beim Abdestillieren des Äthers spontan der Rückstand. Nach Umkristallisieren schmolzen die farblosen Kristalle bei $127-128^{\circ}$ und zeigten keine Eisen-(III)-chloridreaktion. Die methanolische Mutterlauge der ersten Kristallisation färbte sich jedoch mit Eisen-(III)-chlorid noch deutlich blau-violett und gab dasselbe

2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 198° (Zs.). Die Enolform ist also in diesem Falle fast völlig zugunsten der festen Ketoform zurückgedrängt. A. R o b e r t-
s o n konnte hier nur noch ein "kristallines Produkt" erhalten, das weder zur Analyse noch Schmp. ausreichte und ein Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. $203-204^{\circ}$ (Zs.) gab.

So ist, ausgehend vom unsubstituierten Chromanon-(3) über das 6-Methyl-chromanon-(3), das 7-Methoxy-chromanon-(3) bis zum 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3), eine zunehmende Verschiebung des Keto-Enolgleichgewichtes zum begünstigten festen Keton zu beobachten.

V E R S U C H S T E I L

(Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert)

6-Oxy-3-methyl-acetophenon ³⁷⁾ :

(Ansatz 1 Mol). In einem 2 Lit.-Rundkolben wurden 150 g (1 Mol) p-Kresylacetat portionsweise, aber schnell genug, damit die Masse nicht vor beendeter Zugabe erstarrte, mit 165 g (1.2 Mol) wasserfreiem, gepulvertem Aluminiumchlorid unter dauerndem Umschwenken versetzt. Darauf wurde der Kolben in ein Ölbad getaucht und dieses 10 Minuten auf 120° erhitzt. Nach Abkühlung wurde die erstarrte, blasige Masse mit ca. 400 ml eisgekühlter, verdünnter Salzsäure zersetzt und anschließend der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im gut gekühlten Destillat schied sich ein weißes bis gelbliches Kristallisat ab, das aus wenig Methanol umgelöst wurde und 137 g (91 % d.Th.) farbloses Keton vom Schmp. 48° ergab. Literaturangabe: 50° ⁷²⁾.

[3,4-Dimethyl-phenyl-] acetat ⁷³⁾ :

(Ansatz 1/2 Mol). 61 g (1 Mol) 3,4-Dimethylphenol wurden nach A. S p a s s o w ³⁶⁾ in 125 ml abs. Benzol mit 43 g (1.1 Mol) Acetylchlorid und 6 g Magnesiumspänen umgesetzt. Die Destillation ergab 74.5 g (91 % d.Th.) wasserhelles 3,4-Dimethyl-phenyl- acetat vom Sdp. 14mm 117°. Literaturangabe: 235° ⁷³⁾.

6-Oxy-3,4-dimethyl-acetophenon ⁷³⁾ :

(Ansatz 1/2 Mol). Abweichend von den Angaben von K.v. A u w e r s, H. B u n d e s m a n n und F. W i e n e r s wurden 82 g (1 Mol) [3,4-Dimethyl-phenyl-]acetat mit 90 g (1.2 Mol) entwässertem und gepulvertem Aluminiumchlorid nur 15 Minuten lang bei 120° verbacken. Nach Umkristallisieren des wasserdampfdestillierten Ketones aus Methanol ergaben sich 77 g (95 % d.Th.) mit einem Schmp. von 68°. Literaturangabe: 70-71° ⁷³⁾.

1,2,4-Trimethoxy-benzol ⁷⁴⁾ :

(Ansatz 1/5 Mol). Die Versuchsanordnung von A. S c h ü l e r ⁷⁴⁾ wurde abgeändert, die Ausbeute konnte dadurch wesentlich verbessert werden: In einem 2-Liter-Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr, Rührer und 2 Tropftrichtern ausgerüstet war, suspendierte man 50.4 g (1 Mol) Oxyhydrochinon-triacetat ⁷⁵⁾ in einer Mischung von 400 ml Wasser und 200 ml Methanol. Nach Verdrängen der Luft im Kolben durch Stickstoff tropfte man im Verlaufe von etwa einer Stunde 50 g (6 Mol) Natriumhydroxyd, gelöst in 150 ml Wasser, bei einer Temperatur unter 40° zu, wobei sich der Niederschlag hell und klar löste. Anschließend wurden in weiteren 2 Stunden unter stetem Stickstoffeinleiten und Rühren aus dem einen Tropftrichter 60 ml (= 83 g, 3.3 Mol) Dimethylsulfat und aus dem anderen die Lösung von 26.5 g (3.3 Mol) Natriumhydroxyd in 60 ml Wasser mit gleichen Geschwindigkeiten zugetropft. Die entstandene Emulsion reagierte stets alkalisch und färbte sich schwach braun. Hierauf ließ man weitere 8 Stunden rühren, wobei nach 2 Stunden 26.5 g (3.3 Mol) Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser zugegeben wurden. Nach Verjagen der Hauptmasse Methanol im Vakuum wurde das 1,2,4-Trimethoxybenzol mit

einmal 150 ml und zweimal je 75 ml Äther aufgenommen. Die vereinigten, wassergewaschenen Ätherauszüge trockneten über Natriumsulfat. Der Rückstand, welcher nach dem Abziehen des Äthers hinterblieb, destillierte unter 12 mm bei 130°; das schwach gelbe Öl wog 26.5 g (80 % d.Th.).

Literaturangabe: 245-247° 76,77,78).

2,4,5-Trimethoxy-acetophenon ⁷⁹⁾ :

Nach den Angaben von J. R e i g r o d s k i und J. T a m b o r ⁷⁹⁾ wurden 25 g (1 Mol) 1,2,4-Trimethoxy-benzol und 12.5 g (1.1 Mol) Acetylchlorid in 50 g Schwefelkohlenstoff gelöst und unter intensivem Rühren im Verlaufe etwa einer Stunde mit 20 g (1 Mol) entwässertem und gepulvertem Aluminiumchlorid versetzt. Nach 2 Tagen Stehen wurde der Schwefelkohlenstoff abgegossen und die grüne Masse mit Eis zersetzt. Zur Reinigung wurde eine Stunde Wasserdampf durchgeleitet. Den abgekühlten Rückstand saugte man scharf ab und kristallisierte das Keton aus Wasser + Methanol (2 + 1.5) um. Die voluminösen, weißen Kristalle wogen 31 g (75 % d.Th.) und schmolzen bei 99°.

Literaturangabe: 102-103° 79,80).

6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon ⁸¹⁾ :

Nach den Angaben von G. B a r g e l l i n i und G.B. M a r i n o - B e t t o l o ⁸¹⁾ wurden 25 g 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon in 75 ml Salzsäure (d = 1.18) gelöst und 2 1/2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die intensiv rot gefärbte Lösung wurde heiß in 500 ml kaltes Wasser eingerührt und die Mischung über Nacht stehen gelassen. Das zum Teil bereits fest ausgeschiedene Reaktionspro-

dukt nutschte man ab und schüttelte das Filtrat dreimal mit je 100 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden dreimal mit je 100 ml 2n-Natronlauge extrahiert und das darin gelöste 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon durch konzentrierte Salzsäure ausgefällt. Die gesammelten Niederschläge löste man aus wenig Methanol oder viel Wasser unter Zusatz von wenig Aktivkohle um und erhielt bis zu 7 g (30 % d.Th.) federleichte, weiße Nadeln vom Schmp. 112° .
Literaturangabe: $114-115^{\circ}$ ⁸²⁾.

In Anbetracht der schlechten Ausbeute bei der Ätherspaltung und der Tatsache, daß außer den etwa 30 % 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon nur noch Reste an unverändertem 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon im Ätherrückstand gefunden wurden, versuchte man die an sich selektive Spaltung der orthoständigen Methoxylgruppe durch konzentrierte Salzsäure bei Raumtemperatur zu verbessern.

10 g 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon wurden mit 50 ml konzentrierter Salzsäure ($d = 1.18$) im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Unter Rotfärbung und anfänglicher völliger Lösung erstarrte das Produkt bereits nach einer Stunde zu einer noch beweglichen, puddingartigen Masse. Proben, die im Verlaufe von acht Tagen entnommen wurden, lieferten beim Ausfällen des Ketones in der fünffachen Menge Wasser nur unverändertes 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon zurück; es konnte am Schmp. von 101° sowie am gänzlichen Ausbleiben der für das 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon charakteristischen intensiv grünen Eisen-(III)-chloridreaktion erkannt werden.

Es wäre noch zu untersuchen, ob man die Spaltung der in o-Stellung befindlichen Methoxylgruppe im 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon bei dessen Herstellung mit Aluminiumchlorid in einem Arbeitsgange durchführen könnte durch

Variation der Versuchsbedingungen. Daß diese Entmethylierung als Nebenreaktion bei der F r i e d e l - K r a f t s - Synthese des 2,4,5-Trimethoxy-acetophenons eintritt, bemerkten bereits G. B a r g e l l i n i und G.B. M a r i n o - B e t t o l o ⁸¹⁾.

Um auf anderen Wegen noch zum 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon zu kommen, boten sich drei weitere Möglichkeiten an:

M.K. S e i k e l und T.A. G e i s m a n ⁸³⁾ gingen bei der Synthese von Tetramethoxy-flavonen einen alten Weg von G. B a r g e l l i n i und S. A u r e l i ⁸⁴⁾. Sie oxydierten Resacetophenon mit Kaliumpersulfat zum 2,4,5-Trioxo-acetophenon (Ausbeute: 8.9 % d.Th.) und methylierten dieses partiell zum 2-Oxy-4,5-dimethoxy-acetophenon (Ausbeute: 22 % d.Th.). Abgesehen von den schlechten Ausbeuten hatten die Verff. Schwierigkeiten bei der Abtrennung der möglichen Monomethyläther. Daher wurde dieser Weg ohne Nachprüfung verworfen.

Ein weiterer von G. B a r g e l l i n i und S. A u r e l i ⁸⁵⁾ beschriebener Weg geht vom Päonol aus. Er wurde nicht beschritten, weil das durch Oxydation von Päonol gewonnene 2,5-Dioxy-4-methoxy-acetophenon entweder nach Angabe der Verff. durchmethyliert und dann wieder gespalten werden mußte oder partiell zu methylieren war. Beides ist bereits oben als unzuverlässig geschildert worden.

Ein dritter Weg wurde als zunächst aussichtsreichster geprüft: Nach G. B a r g e l l i n i und G. A v r u t i n ⁸⁶⁾ soll man beim Behandeln von Oxyhydrochinon-triacetat mit Zinkchlorid in Eisessig bei 145° und Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser eine rote und eine weiße Modifikation von 2,4,5-Trioxo-acetophenon bei stets wechselnden Mengenverhältnissen in einer

Gesamtausbeute von 50 % d.Th. erhalten, die beide mit Ausbeuten von 40-50 % sich in das 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon überführen lassen sollen.

In eigenen Versuchen mit verschiedenen großen Ansätzen wurden unter variierten Versuchsbedingungen, welche die ungenauen Angaben der Verff. zulassen, nur selten bei der Umlagerung die Ausbeuten der Literatur erreicht. Entscheidend war jedoch, daß sich sowohl das Mischprodukt als auch die getrennten zwei Modifikationen des angeblichen 2,4,5-Triox-acetophenon nur jeweils mit Ausbeuten bis zu höchstens 20 % methylieren ließen. Das Methylierungsprodukt war zudem erwartungsgemäß nicht einheitlich: bei einer Wasserdampfdestillation von 30 g methylierten 2,4,5-Triox-acetophenon (Mischprodukt) wurden im Destillat 1 g 2-Oxy-4,5-dimethoxy-acetophenon (3 % d.Th.), im Rückstand der Wasserdampfdestillation nach Alkalischemachen und Ausäthern 3.5 g (10 % d.Th.) 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon gefunden.

Wegen der geschilderten, in längeren Versuchen immer wieder festgestellten Mängel wurde dieser Weg ohne weitere Nachprüfung verlassen.

Es darf vermutet werden, daß bei der Umsetzung des Oxyhydrochinon-triacetates mit Zinkchlorid und Eisessig neben der Umlagerung auch eine reine Esterspaltung ohne Ketonbildung einhergeht. Dieser Nebenreaktionstyp ist bei der F r i e s'schen Verschiebung öfters beobachtet worden. M o n t i glaubte z.B., beim Erhitzen von Oxyhydrochinon-triacetat ein Triox-diacetophenon erhalten zu haben ⁸⁷⁾. A. B a l l i o und A. S c h i a v e l l o wiesen erst kürzlich nach ⁸⁸⁾, daß es sich um ein Oxyhydrochinon-diacetat handelte.

6-Oxy-3-methyl-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid (I):

(Ansatz 2/3 Mol). 100 g (1 Mol) 6-Oxy-3-methyl-acetophenon wurden gut getrocknet in einem 500 ml-Rundkolben mit 150 ml (2.5 Mol) Morpholin und 60 g (3 Mol) Schwefel bei einer vorsichtig bis 160° gesteigerten Badtemperatur während 4 Stunden unter schwacher Rückflußkühlung erhitzt. Zu starke Kühlung verursachte ein bereits beschriebenes Kristallisat im Kühler⁸⁹⁾, das nicht untersucht wurde, zu schwache Kühlung führte zum Verlust von Morpholin, starker Geruchsbelästigung und Verharzung des Produktes. Nach Entfernung des Heizbades wurde das dunkelbraun gefärbte Reaktionsprodukt vor dem gänzlichen Erkalten und Erstarren durch Zugabe von 200 ml Chloroform gelöst und im Scheidetrichter nacheinander mit 200 ml kaltem Wasser, 200 ml verdünnter Salzsäure und nochmals 200 ml Wasser von überschüssigem Morpholin befreit. Nach Abdestillieren des Chloroform kristallisierte beim Verrühren des Rückstandes mit 50 ml Äthanol aus dem dunkel gefärbten Öl das gelbe Thioessigsäure-morpholid. Das scharf abgesaugte und mehrmals mit kaltem Äthanol gut nachgewaschene Produkt erwies sich als bereits geeignet zur Hydrolyse und wog getrocknet in verschiedenen Ansätzen zwischen 100 - 136 g (60-85 % d.Th.) mit einem Schmp. von über 150°. Um eine annähernd stimmende Analyse zu erhalten, mußte das rohe, gelbe Thiomorpholid mindestens dreimal aus Äthanol umkristallisiert werden bis zum konstanten Schmp. 177°.

5.820 mg Sbst.: 0.266 ml N (27°, 749 mm)

$C_{13}H_{17}O_2N_2S$ (251.26)	Ber.: N 5.57 %
	Gef.: N 5.12 %

6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure (II):

125 g rohes 6-Oxy-3-methyl-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid (I) verseifte man mit derselben Menge (125 g) Natriumhydroxyd, gelöst in der vierfachen Menge Wasser, durch achtstündiges Kochen unter Rückfluß bei einer Badtemperatur von 125° . Nach Erkalten wurde die Lösung in einem Becherglas mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und unter Umrühren und Kühlung langsam mit konzentrierter Salzsäure auf p_H 1-2 gebracht. Zur Befreiung von Schwefel und Schwefelwasserstoff wurde mit ca. 5 g Aktivkohle aufgeköcht und gleich abgenutscht. Beim Abkühlen - zuletzt im Eisbad - kristallisierten 46 g der gesuchten 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure fast rein weiß aus mit einem Schmp. von 131° . Aus der Mutterlauge konnten durch Ausäthern mit 3 mal 200 ml Äther weitere 15 g Säure vom Schmp. 128° erhalten werden. Insgesamt wurden bis zu 61 g Säure (55 % d.Th.) aus 100 g 6-Oxy-3-methyl-acetophenon gewonnen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser oder Benzol mit wenig Alkohol schmolz die Analysensubstanz bei 134° . Sie löste sich sehr leicht in warmem Wasser, Alkohol, Aceton, Äther, Dioxan und nur sehr schwer in Chloroform, Petroläther und Benzol. Mit Eisen-(III)-chlorid gab sie blaue Färbung.

20.17 mg Sbst.: 48.00 mg CO_2 , 10.86 mg H_2O .

$C_9H_{10}O_3$ (166.17)

Ber.: C 65.04 % ; H 6.07 %

Gef.: C 64.94 % ; H 6.02 %

Die obigen Darstellungsvorschriften für das 6-Oxy-3-methyl-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid sowie für seine Verseifung und Aufarbeitung zur 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure waren das Ergebnis einer längeren Versuchsreihe. Dabei blieb allen Versuchen, die gesuchte Säure analog A.C. Ott, L.A. Mattano und

G.H. C o l e m a n ²⁹⁾ mit Ammoniumpolysulfid, Isopropanol und Schwefel zu erhalten, der Erfolg~~x~~ versagt:

(Ansatz 1/2 Mol). 75 g 6-Oxy-3-methyl-acetophenon (1 Mol) wurden in 235 ml Isopropanol gelöst und mit einer klar filtrierten Lösung von 42 g (2.6 Mol) Schwefel in 420 g (5.3 Mol) konz. Ammoniak, das mit Schwefelwasserstoff gesättigt war, im Stand- oder auch Schüttelautoklaven acht Stunden auf 160° erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 60 g Natriumhydroxyd, gelöst in wenig Wasser, versetzt und in einer Porzellanschale über dem Drahtnetz auf ca. 400 ml eingeeengt. Die filtrierte, braune Lösung wurde zur Verseifung sechs Stunden am Rückfluß gekocht und nach Abkühlen mit konz. Salzsäure auf p_H 1 gebracht. Nach Filtration unter Zugabe von Aktivkohle wurde die Lösung mit 65 g Natriumchlorid versetzt und mit dreimal je 150 ml Methyl-Äthylketon ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es blieb nur wenig braunes Öl zurück, das nicht zum Kristallisieren zu bringen war.

In weiteren Versuchen wurde das Isopropanol durch Dioxan ersetzt:

(Ansatz 1/3 Mol). 50 g (1 Mol) 6-Oxy-3-methyl-acetophenon ,gelöst in 90 g Dioxan, erhitzte man mit 60 g (1.1 Mol) gelbem Ammoniumpolysulfid, 75 g (7 Mol) Schwefel und 110 g konz. Ammoniak vier Stunden im Standautoklaven auf 150-155°. Die auf dem Wasserbad eingeengte und heiß filtrierte Lösung wurde mit 50 g Natriumhydroxyd sechs Stunden am Rückfluß verseift. Der beim Ansäuern mit konz. Salzsäure auf p_H 1 auftretende, intensive Geruch nach Essigsäure ließ auf tiefgreifende Zersetzung der primär gebildeten 6-Oxy-3-methyl-phenyl-essigsäure schließen.

Eine ähnliche Beobachtung hatten D e L o s F. D e T A R und M. C a r m a c k ⁶¹⁾ bei der Verwendung von Dioxan gemacht, wobei es im Falle des Propionylantracen zum angeblich ersten beobachteten, kompletten Verlust der Seitenkette kam.

Die 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure konnte zum ersten Male gefaßt werden, als nach J.A. K i n g und F.H. M c M i l l a n ²⁷⁾ gearbeitet wurde; sie bewiesen, daß auch im Benzolkern durch Hydroxyl substituierte Phenylelessigsäuren der W i l l g e r o d t -Reaktion zugänglich sind:

(Ansatz 1/3 Mol). 50 g (1 Mol) 6-Oxy-3-methyl-acetophenon, 28 g (2.5 Mol) Schwefel und 110 g (2 Mol) Morpholin wurden zwei Stunden unter Rückfluß gekocht und noch warm in einen Schütteltrichter überführt. Nach Erkalten und Aufnehmen in 125 ml Chloroform schüttelte man mit derselben Menge kaltem Wasser, ebensoviel verdünnter Salzsäure und nochmals 125 ml Wasser durch. Nach Abdestillieren des Chloroform wurde der Rückstand in 200 ml 25 %iger Natronlauge aufgenommen und 2 1/2 Stunden unter Rückfluß verseift. Nach Erkalten wurde mit konz.Salzsäure auf p_H 1 angesäuert, mit Kohle filtriert und mit 3 mal je 75 ml Äther extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Äther im Vakuum kristallisierte schlagartig die uneinheitlich weiße bis gelbe Masse. Die Ausbeute betrug 5 g (9 % d.Th.) an Mischkristallen, aus denen nach Waschen mit Chloroform und dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser und zuletzt Benzol mit wenig Alkohol eine geringe Menge der gesuchten 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure mit dem Schmp. 134° zu gewinnen war.

6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure (III) ³⁹⁾ :

(Ansatz 2/3 Mol). 100 g (1 Mol) 6-Oxy-3-methyl-acetophenon, 220 g (2 Mol) Morpholin, 80 g Dioxan und 56 g (2.5 Mol) Schwefel wurden 4 Stunden am Rückfluß unter flottem Sieden erhalten und danach vor völligem Erkalten mit ca. 500 ml Chloroform aufgenommen. Mit je 500 ml kaltem Wasser, verdünnter Salzsäure und nochmals Wasser wurden die Lösungsmittel herausgewaschen, das Chloroform in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade verjagt und das zurückbleibende gelbe Produkt bei 70° getrocknet. Die Ausbeute betrug in mehreren Ansätzen um 170 g roh (100 % d.Th.). Die Zeitdauer des Erhitzens unter Rückfluß wurde ohne Einfluß auf das Ergebnis auf bis zu acht Stunden erhöht.

Zur Verseifung wurden 25 g des Thio-essigsäure-morpholides aus einem o.a. Ansatz mit jeweils 20 %igen Lösungen von alkoholischem oder wässrigem Natrium- oder Kaliumhydroxyd zwischen 3 und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man erhielt nach Aufarbeitung in der üblichen Weise in Ausbeuten zwischen 1.25 und 9.25 g (7.5 - 56 % d.Th.) stets ein gelbes M i s c h p r o d u k t, aus welchem durch Ansteigen in Toluol und scharfes Absaugen die 6-Oxy-3-methyl-phenylessigsäure als Rückstand zu erhalten war, während die nach Verjagen des Toluol aus dem Filtrat kristallisierende, kanariengelbe Masse als 6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure identifiziert wurde. Der Schmp. schwankte zwischen 70° und 105°; sie war leicht löslich in Wasser, Benzol, Chloroform, 2n-Natriumcarbonat- oder Natriumhydroxydlösung, gab blauviolette Eisen-(III)-chloridreaktion und mit Ketonreagentien Fällung. Das Produkt stimmt somit in allen Eigenschaften mit der von K. F r i e s und G. F i n c k ³⁹⁾ beschriebenen 6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure überein. Literaturangabe: Schmp. der wasserfreien, fast farblosen Säure 107°, des gelben Monohydrates 75° ³⁹⁾.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon der 6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure:

Die gelbe 6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure (III) wurde mit einem Überschuß an Reagenslösung aufgeköcht (2 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin löste man in 33 ml konz. Schwefelsäure und verdünnte mit 200 ml Wasser). Die aus Eisessig umkristallisierten orangefarbenen Nadeln schmolzen bei 283-284°.

3.007 mg Sbst.: 0.442 ml N (26.6°, 740 mm)

$C_{15}H_{12}O_7N_4$ (360.27)

Ber.: N 15.55 %

Gef.: N 15.98 %

5,5'-Dimethyl-iso-oxindigo (IV):

Nach unveröffentlichten Versuchen am hiesigen Institut von H. Distler wurden:

(Ansatz 0.22 Mol). 33 g 6-Oxy-3-methyl-acetophenon mit 10 g (1.4 Mol) Schwefel, 10 ml Dioxan und 35 ml (1.8 Mol) Morpholin vier Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 150-160° unter Rückfluß gekocht. Die noch warme Lösung wurde in ein Gemisch von Äthanol mit wenig Aceton eingegossen. Die kristallisierte Masse wurde dreimal aus Äthanol umkristallisiert; die schwach gelb-grünlichen Nadeln schmolzen bei 175-176°.

Zur Verseifung wurde das gesamte, bei einem Ansatz gewonnene Thio-essigsäure-morpholid mit 40 g Kaliumhydroxyd und 300 ml Methanol vier Stunden unter Rückfluß gekocht und nach Verdunsten der Hauptmasse Alkohol der Rückstand in 250 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit Aktivkohle filtriert und mit konz. Schwefelsäure angesäuert. Dabei fiel ein teefarbenes Öl zu Boden, das abgetrennt wurde. Beim Versuch der Destillation desselben wurde bei 1_{mm} 140° Wasserabspaltung bemerkt. In

Schwert und Kolben blieben zinnoberrote, nadelförmige Kristalle, die aus Toluol umkristallisiert bei 270-271° schmolzen.

Dieselben Kristalle nach Aussehen, Verhalten, Schmp. und Mischschmp. erhielten wir beim Erhitzen des gelben Mischproduktes, wie es in der oben beschriebenen Reaktion anfiel, und welches 6-Oxy-3-methyl-phenylelessigsäure und 6-Oxy-3-methyl-phenylglyoxylsäure enthält.

27.33 mg Subst.: 74.08 mg CO₂, 9.27 mg H₂O

C₁₈H₁₂O₄ (292.27) Ber.: C 73.96 % ; H 4.13 %
Gef.: C 73.97 % ; H 3.98 %

6-Oxy-3,4-dimethyl-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid (V) :

(Ansatz 1/6 Mol). 27 g (1 Mol) 6-Oxy-3,4-dimethyl-acetophenon und 14 g (2.5 Mol) Schwefel wurden in 55 g (2 Mol) Morpholin und 20 g Dioxan vier Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Aus Äthanol kristallisierten 39 g (95 % d.Th.) gelbes Thioessigsäure-morpholid, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 174-175° schmolz.

6-Oxy-3,4-dimethyl-phenylelessigsäure (VI):

10 g 6-Oxy-3,4-dimethyl-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid (V) wurden mit 10 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 40 ml Wasser, während vier Stunden unter Rückfluß verseift. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser auf 100 ml wurde mit Schwefelsäure (1+3) auf p_H 1-2 angesäuert, mit wenig Kohle versetzt, abgesaugt, ausgeäthert und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde im Vakuum ab-

gezogen und hinterließ 4 g einer honigartigen, gelben Masse. Durch dreimalige Umkristallisation aus Chloroform erhielt man 0.5 g (7.5 % d.Th.) farblose 6-Oxy-3,4-dimethyl-phenyllessigsäure vom Schmp. 129°. Sie zeigte blaue Eisen-(III)-chloridreaktion und war schwer löslich in Toluol, Benzin, Benzol, Petroläther und leicht löslich in Aceton, Alkohol, Wasser.

4.782 mg Sbst.: 11.62 mg CO₂, 2.79 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₃ (180.19) Ber.: C 66.65 % ; H 6.71 %
Gef.: C 66.31 % ; H 6.53 %

2-Oxy-4-methoxy-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid (VII):

(Ansatz 1/3 Mol) 50 g (1 Mol) 2-Oxy-4-methoxy-acetophenon (Päonol) ^{90,91)} wurden in einem 250 ml-Rundkolben unter schwacher Rückflußkühlung mit 100 ml (3.3 Mol) Morpholin und 30 g (3 Mol) Schwefel langsam bis zu einer Badtemperatur von 145° erhitzt und während 3 1/2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Eine weitere halbe Stunde wurde das Bad auf 170° erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch in Chloroform aufgenommen und wie oben beschrieben mit Wasser, verdünnter Salzsäure und nochmals Wasser gereinigt. Nach Verjagen des Chloroform kristallisierte erst nach mehreren Tagen und öfterem Verrühren mit Alkohol das Thioessigsäure-morpholid. Es wog nach Umkristallisieren aus Äthanol 16.8 g (21 % d.Th.) und schmolz bei 133°.

6.334 mg Sbst.: 0.274 ml N (27°, 749 mm)

C₁₃H₁₇O₃NS (267.32) Ber.: N 5.23 %
Gef.: N 4.85 %

3-Oxy-4-methoxy-phenyllessigsäure (VIII) 20) :

Zu ihrer Darstellung wurde das 2-Oxy-4-methoxy-phenyl-(1)-thioessigsäure-morpholid (VII) nicht auskristallisiert, sondern die nach dem Verjagen des Chloroform aus einem vorstehend beschriebenen Ansatz zurückgebliebene braune Masse mit 50 g Natriumhydroxyd, gelöst in 500 ml Wasser, aufgenommen und vier Stunden am Rückfluß verseift. Nach Erkalten wurde langsam mit konz. Salzsäure unter weiterer Kühlung auf p_H 1-2 gebracht, mit Aktivkohle erwärmt und filtriert. Die abgekühlte Lösung wurde mit sechs mal 50 ml Äther extrahiert, der Äther über Natriumsulfat getrocknet und bei niedriger Temperatur im Vakuum abgezogen. Es blieben weiße bis gelbliche Kristalle in einer Ausbeute von 27 g (50 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Päonol) zurück, die nach Umkristallisieren aus Essigester-Benzin oder Benzol-Aceton einen Schmp. von 133° aufwiesen und violette Eisen-(III)-chloridreaktion zeigten.
Literaturangabe: 133° 92).

6-Oxy-3,4-dimethoxy-phenyllessigsäure (IX) 93) :

(Ansatz 1/100 Mol). 1.96 g (1 Mol) 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon und 0.96 g (3 Mol) Schwefel wurden in 20 ml Morpholin langsam bis zu einer Badtemperatur von 145° und nach 3 1/2 Stunden weitere 30 Minuten auf eine solche von 170° erhitzt. Die früher beschriebene Aufarbeitung lieferte einen Rückstand, der ohne Umkristallisation mit 2 g Natriumhydroxyd in 25 ml Wasser vier Stunden am Rückfluß verseift wurde. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure auf p_H 1-2, Aufkochen mit Aktivkohle, Filtrieren, Auskochen und Trocknen über Natriumsulfat blieb nach Abdestillieren des Äthers ein braunes Öl zurück, das zu dunkelbraunen Kristallen erstarrte.

Durch Umkristallisieren aus Chloroform wurden 100 mg (5 % d.Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 136-137° erhalten, die blau-grüne Eisenchloridreaktion zeigten. Literaturangabe: 138°⁹³⁾.

4.747 mg Subst.: 9.77 mg CO₂, 2.53 mg H₂O

C₁₀H₁₂O₅ (212.19) Ber.: C 56.60 % ; H 5.69 %
Gef.: C 56.16 % ; H 5.97 %

Acetaldehyd-di-[thio-N-morpholyl-]acetal (X) :

1) Wurde der oben beschriebene Rückstand mit dem nicht isolierten Thioessigsäure-morpholid vor der Verseifung mit wenig Alkohol zum Kristallisieren gebracht, so erhielt man in einer Ausbeute von 300 mg (11 % d.Th.) fast weiße Kristalle, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 261° schmolzen.

5.765 mg Subst.: 0.545 ml N (27°, 749 mm)

C₁₀H₂₀O₂N₂S₂ (264.39) Ber.: N 10.59 %
Gef.: N 10.59 %

2) Analog F.H. Mc M i l l a n und J.A. K i n g⁶⁵⁾ wurden 22 g Paracetaldehyd, 35 g Schwefel und 95 g Morpholin 6 Stunden bei 150° Badtemperatur am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde die zähe, fast schwarze Masse in Alkohol eingegossen und aus wenig Wasser, zuletzt viel Alkohol umkristallisiert. Die fast farblosen Blättchen hatten einen schwachen Stich nach rosa. Die Ausbeute betrug 5 g (11 % d.Th.) mit einem Schmp. von 260°.

Der Mischschmp. mit dem unter 1) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression, die Substanzen sind identisch.

3) 0.5 g des unter 2) erhaltenen Produktes wurden in 5 ml 50 %iger, wässriger Kaliumhydroxydlösung bis zur völligen Lösung ca. 30 Minuten verseift. Nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure und Verkochen des Schwefelwasserstoffes wurde filtriert. Zum evtl. Nachweis von Oxalsäure wurde mit Kaliumpermanganatlösung versetzt: es trat keinerlei Entfärbung ein, ebenso konnte mit einer Calciumchloridlösung aus neutralem Medium keine Fällung von Calciumoxalat erzielt werden.

2-Carboxymethyl-4-methyl-phenoxyessigsäure (XI) :

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Bereitung der 2-Carboxymethyl-phenoxyessigsäure durch P. Pfeiffer und E. Ender s⁹⁾:

(Ansatz 1/5 Mol). 15.6 g Kalium wurden vorsichtig in Portionen von anfangs 1/8, dann 1/4 Kugel in 40 ml n-Propanol aufgelöst. Unter Rühren wurden sodann darin bei etwa 40° 33 g (1 Mol) 6-Oxy-3-methyl-phenyl-essigsäure(II) gelöst und zu der klaren Lösung im Verlaufe einer halben Stunde 66 g (2 Mol) Bromessigsäure-äthylester getropft. Nach beendeter Zugabe erhitzte man die durch ausgeschiedenes Kaliumbromid weiße Suspension unter starkem Rühren zwei Stunden am Rückfluß zum Sieden.

Zu der warmen Lösung fügte man anschließend unter stetem Rühren 50 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 150 ml Äthanol und verseifte unter Sieden 2 Stunden am Rückfluß. Dann wurde die Lösung in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad eingedampft, der zurückgebliebene Kristallbrei mit wenig Wasser in Lösung gebracht und die bräunliche Flüssigkeit zweimal alkalisch mit je 75 ml Äther extrahiert. Nach dem Ansäuern der Mutterlauge mit konzentrierter Salzsäure wurde nochmals mit 100 ml und fünf mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherex-

trakte lieferten nach Trocknen über Natriumsulfat 45 g Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Essigester 35 g (80 % d.Th.) Säure vom Schmp. 170-171° ergab.

4.146 mg Sbst.: 8.91 mg CO₂, 2.15 mg H₂O.

C₁₁H₁₂O₅ (224.20) Ber.: C 58.92 % ; H 5.39 %
Gef.: C 58.65 % ; H 5.80 %

6-Methyl-chromanon-(3) (XII):

10 g 2-Carboxymethyl-4-methyl-phenoxyessigsäure (XI) wurden mit 75 ml käuflichem Essigsäureanhydrid versetzt und bei aufgesetztem Chlorcalciumrohr mit einer Badtemperatur von 150° über 16 Stunden am Sieden erhalten. Nach Abdestillieren des überschüssigen Essigsäureanhydrides und der gebildeten Essigsäure ging das gesuchte 6-Methyl-chromanon-(3) unter 0.5 mm bei 110° als ganz schwach gelb gefärbtes Öl in einer Ausbeute von 5.5 g (75 % d.Th.) über. Es roch angenehm fruchtartig, zeigte grüne Eisen-(III)-chloridreaktion und war leicht löslich in Alkohol und warmer 2n Natronlauge, aus der es nach dem Ansäuern wieder als Öl ausfiel.

$n_D = 1.5510/22^\circ$

Enoltitration n. K.H. Meyer ⁷¹⁾:

264.0 mg Sbst. verbrauchten 1.87 ml n/10 Thiosulfatlösung.

Enolgehalt (in Methanol) 5.77 %.

4,693 mg Sbst.: 12,45 mg CO₂, 2,53 mg H₂O

C₁₀H₁₀O₂ (162.18) Ber.: C 74.05 % ; H 6.21 %
Gef.: C 72.40 % ; H 6.03 %

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des 6-Methyl-chromanon-(3):

(Ansatz 1/400 Mol). 75 ml Reagenslösung wie oben beschrieben (enthaltend 0.75 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin) wurden auf 60° erwärmt und mit 0.4 g in wenig Methanol gelöstem 6-Methyl-chromanon-(3) tropfenweise versetzt. Es fiel sofort ein gelb-roter Niederschlag, der sich beim Aufkochen zusammenballte. Die drei mal aus Eisessig umkristallisierten, gelben Kristalle schmolzen bei 185°.

4.012 mg Sbst.: 0.576 ml N (23°, 743 mm)

$C_{16}H_{14}O_5N_4$ (342.30) Ber.: N 16.37 %
Gef.: N 16.17 %

Semicarbazon des 6-Methylchromanon-(3):

(Ansatz 1/400 Mol). 0.5 g Semicarbazid-chlorhydrat und ebensoviel Natriumacetat wurden in wenig Wasser gelöst, mit derselben Menge Methanol versetzt und mit darin gelösten 0.4 g 6-Methyl-chromanon-(3) 1/2 Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen und Verdünnen mit Wasser fielen farblose Kristalle aus, die aus Methanol umkristallisiert bei 194° schmolzen.

3.867 mg Sbst.: 0.654 ml N (22°, 743 mm)

$C_{11}H_{13}O_2N_3$ (219.23) Ber.: N 19.17 %
Gef.: N 19.13 %

Oxim des 6-Methylchromanon-(3):

(Ansatz 1/400 Mol). 0.35 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 0.3 g Kaliumhydroxyd wurden in ganz wenig Wasser gelöst, mit 20 ml Methanol versetzt und vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid abfiltriert. Nach Zufügen von 0.4 g 6-Methyl-chromanon-(3) wurde 1/2 Stunde am Rückfluß ge-

kocht. Die beim Abkühlen ausfallenden farblosen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 167° .

5.317 mg Sbst.: 0.364 ml N (23° , 743 mm)

$C_{10}H_{11}O_2N$ (177.18).

Ber.: N 7.90 %

Gef.: N 7.72 %

5-Methoxy-2-acetyl-phenoxyessigsäure-methylester (XIII):

(Ansatz $1/8$ Mol). In 500 ml getrocknetes Aceton wurden 40 g (2.3 Mol) wasserfreies Kaliumkarbonat und 20 g (1 Mol) gut getrocknetes 2-Oxy-4-methoxy-acetophenon eingetragen. Unter Rühren ließ man 22 g (1.15 Mol) Bromessigsäuremethylester zutropfen und erhitze danach unter Rückfluß auf dem ~~Wasserbade~~ sechs Stunden zum Sieden. Noch heiß wurde filtriert, das Aceton im Vakuum abgezogen und das zurückbleibende Öl in wenig Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierte das gesuchte Keton aus. Es wurde aus Methanol umgelöst und ergab 23 g (80 % d.Th.) leichte, federförmige, weiße Nadeln vom Schmp. 80° .

3.953 mg Sbst.: 8.83 mg CO_2 , 2.18 mg H_2O .

$C_{12}H_{14}O_5$ (238.23)

Ber.: C 60.49 % ; H 5.92 %

Gef.: C 60.96 % ; H 6.17 %

Di-thiomorpholid der 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure (XIV):

(Ansatz $1/12$ Mol). 20 g (1 Mol) 5-Methoxy-2-acetyl-phenoxyessigsäure-methylester (XIII) und 5.4 g (2 Mol) Schwefel wurden mit 50 ml (7 Mol) Morpholin 4 Stunden bei einer Badtemperatur von 155° am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung in Chloroform aufgenommen und, wie oben beschrieben, mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Verjagen des Chloroform kri-

stallisierte bei Zugabe von wenig Alkohol das fast weiße Produkt in einer Ausbeute von 9.0 g (32 % d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Methanol betrug der Schmp. 118-119°.

6.069 mg Sbst.: 0.362 ml N (23°, 743 mm)

$C_{19}H_{26}O_4N_2S_2$ (410.52) Ber.: N 6.82 %
Gef.: N 6.72 %

5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure (XV) ⁹⁴⁾ :

10 g Di-thiomorpholid der 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure (XIV) wurden mit 10 g Natriumhydroxyd, gelöst in 40 ml Wasser + 40 ml Äthanol, vier Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß verseift. Nach Abdestillieren der Hauptmenge Alkohol wurde der Rückstand bis zur vollständigen Lösung mit Wasser aufgenommen, mit konzentrierter Salzsäure bis pH 1-2 versetzt, unter Zugabe von wenig Aktivkohle heiß filtriert und die nach Abkühlung ausgefallene Säure gesammelt. Zusammen mit dem aus der Mutterlauge durch Ausäthern gewonnenen Rest erhielt man nach Umkristallisieren aus Wasser 3.5 g (50 % d.Th.) an farblosen Nadeln vom Schmp. 162°.

Literaturangabe: 163° ⁹⁴⁾.

Äquivalentgewicht:

E = 0.1080 g (in wässriger Lösung)

V n/10 KOH = 8.94 ml (gegen Phenolphthalein)

Ber. $\bar{A}$ = 120.10

Gef. $\bar{A}$ = 120.80

7-Methoxy-3-acetoxy- Δ -3-chromen ⁷⁾ :

Nach J.A. Richards, A. Robertson und J. Ward ⁷⁾ wurden 5 g 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure (XV) mit 7 g wasserfreiem Natriumacetat

in 20 ml Essigsäureanhydrid 20 Minuten zum Sieden erhitzt und nach der Abkühlung mit Wasser behandelt. Nach 2 Tagen Stehenlassen sammelte man das ausgefallene Produkt und erhielt nach Umkristallisieren aus wenig Methanol 2 g (40 % d.Th.) farblose Blättchen vom Schmp. 97° . Literaturangabe: 97° 7).

7-Methoxy-chromanon-(3) (XVI):

Nach den Angaben derselben Verff. 7) wurden 2 g des 7-Methoxy-3-acetoxy- Δ -3-chromen mit 2n Natronlauge behandelt und aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Äthers blieb ein gelbes Öl zurück, das zunächst nicht zum Kristallisieren zu bringen war und im Kugelrohr bei 12mm 160° Badtemperatur in einer Ausbeute von 0.6 g (37.5 % d.Th.) als schwach gelbes Öl überging. Es zeigte blauviolette Eisen-(III)-chloridreaktion, roch angenehm vanillin-cumarinähnlich und war leicht löslich in Alkohol.

4.703 mg Sbst.: 11.52 mg CO_2 , 2.51 mg H_2O

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (178.18)

Ber.: C 67.40 % ; H 5.65 %

Gef.: C 66.85 % ; H 5.97 %

n_D 1.5588 / 22° .

Enoltitration nach K.H. Meyer 71):

312.0 mg Sbst. verbrauchten 2.56 ml n/10 Thiosulfatlösung.

Enolgehalt (in Methanol) 8.17 %.

Die nach mehreren Wochen durch Kristallisieren des Öles entstandenen fast weißen Kristalle schmolzen bei 51° , und gaben keine Eisen-(III)-chloridreaktion mehr.

Literaturangabe: 163° 7).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des 7-Methoxy-chromanon-(3) ⁷⁾:

(Ansatz 1/400 Mol). Wie oben beschrieben wurde das in Methanol gelöste 7-Methoxy-chromanon-(3) zur warmen Reagenslösung getropft und aufgeköcht. Aus Methanol erhielt man orange Nadeln vom Schmp. 185° (Zers.). Literaturangabe: 186° ⁷⁾.

Oxim des 7-Methoxy-chromanon-(3):

(Ansatz 1/400 Mol). Wie oben beschrieben wurden 0.45 g des in Methanol gelösten 7-Methoxy-chromanon-(3) zu der vorbereiteten Hydroxylaminlösung gegeben und 1/2 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolzen die weißen Kristalle bei 148°.

4,5-Dimethoxy-2-acetyl-phenoxyessigsäure-methylester(XVII):

(Ansatz 1/18 Mol). 11 g (1 Mol) 6-Oxy-3,4-dimethoxy-acetophenon wurden in 250 ml getrocknetem Aceton, in welchem 22 g (2.8 Mol) geglühtes Kaliumcarbonat suspendiert waren, mit 11 g (1.3 Mol) Bromessigsäure-methylester veräthert und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug nach Umkristallisieren aus Methanol 13 g (87 % d.Th.) an leichten, farblosen Kristallen vom Schmp. 137°.

4.397 mg Sbst.: 9.40 mg CO₂, 2.41 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₆ (268.26)

Ber.: C 58.20 % ; H 6.01 %

Gef.: C 58.34 % ; H 6.13 %

Di-thiomorpholid der 4,5-Dimethoxy-2-carboxymethyl-
phenoxyessigsäure (XVIII):

(Ansatz 1/13 Mol). 20 g (1 Mol) 4,5-Dimethoxy-2-acetyl-phenoxyessigsäure-methylester (XVII) wurden mit 4.8 g (2 Mol) Schwefel in 50 ml (ca. 7 Mol) Morpholin während 4 Stunden bei einer Badtemperatur von 155° unter Rückfluß erhitzt und nach Aufnehmen in Chloroform wie oben beschrieben mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen. Das fast weiße Di-thiomorpholid kristallisierte aus wenig Methanol in einer Ausbeute von 14 g (51 % d.Th.) mit einem Schmp. von 149°. Die Lassaigne-Probe zeigte Schwefel an.

6.754 mg Sbst.: 0.379 ml N (23°, 751 mm)

$C_{20}H_{28}O_5N_2S_2$ (440.55) Ber.: N 6.35 %
Gef.: N 6.40 %

2-Carboxymethyl-4,5-dimethoxy-phenoxyessigsäure (XIX)⁹⁷⁾:
("Derrssäure")

15 g Di-thiomorpholid der 4,5-Dimethoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure (XVIII) wurden mit 15 g Natriumhydroxyd in 75 ml Wasser und derselben Menge Äthanol vier Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß verseift. Nach Verjagen der Hauptmenge Alkohol wurde der ausgefallene Kristallbrei mit wenig Wasser wieder in Lösung gebracht und mit konzentrierter Salzsäure bis pH 1-2 gebracht, noch heiß mit wenig Aktivkohle filtriert und nach dem Abkühlen, zuletzt in Eis, die ausgefallene Säure filtriert. Vereinigt mit einem durch Ausäthern der Mutterlauge gewonnenen Rest erhielt man nach Umkristallisieren aus Essigester 3.1 g (28 % d.Th.) federleichte, weiße Blättchen vom Schmp. 163-164°.

Literaturangabe: 169°(synth.) 97); 160° 98); 165° 95,96);
167° 99)(durch Abbau).

Äquivalentgewicht:

E = 0.0970 g (in Wasser gelöst)

V n/10 KOH = 7.15 ml (gegen Phenolphthalein)

Ber. $\bar{A}$ = 135.12

Gef. $\bar{A}$ = 135.70

6,7-Dimethoxy-3-acetoxy- Δ -3-chromen (XX) ⁸⁾:

2 g Derrssäure, 2.8 g geschmolzenes Natriumacetat und 10 ml Essigsäureanhydrid wurden 25 Minuten auf eine Badtemperatur von 155° erhitzt, gerechnet vom beginnenden Sieden an. Unter öfterem Umschütteln löste sich das anfangs feste Reaktionsprodukt wieder und färbt sich gegen Ende schnell dunkelbraun. Nach anfänglicher Abkühlung an der Luft wurde mit Wasser gekühlt und anschließend das dabei teilweise erstarrte Produkt mit Wasser zersetzt, indem etwa 10 ml unter Umschwenken und Kühlung langsam zugefügt wurden. Nach 2 Tagen sammelte man die ausgeschiedenen Kristalle; sie wogen 0.45 g (20 % d.Th.) und schmolzen, aus Petroläther umkristallisiert, bei 81°. Sie gaben keine Farbreaktion mit Eisen-(III)-chlorid.

Literaturangabe: 85° ⁸⁾.

4.667 mg Sbst.: 10.75 mg CO₂, 2.48 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₅ (250.24)

Ber.: C 62.39 % ; H 5.63 %

Gef.: C 62.86 % ; H 5.95 %

6,7-Dimethoxy-chromanon-(3) (XXI):

1.2 g 6,7-Dimethoxy-3-acetoxy- Δ -3-chromen (XX) wurden in 100 ml Methanol durch schwaches Erwärmen gelöst und nach Abkühlung mit 60 ml 2n-Natronlauge versetzt und 15 Minuten bei 20° gehalten. Dann wurde sofort mit konz.Salzsäure angesäuert und mit 10 mal je 50 ml Äther

extrahiert. Zur beschleunigten Trennung der Schichten wurden vor dem Ausschütteln noch 50 ml Wasser zugefügt. Die vereinigten Ätherextrakte schüttelte man mit zweimal je 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal je 100 ml Wasser durch und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Äthers im Vakuum hinterblieb wenig braunes Öl, das mit wenig oder auch ohne Methanol spontan zu weißen bis bräunlichen Kristallen erstarrte, die sich aus Essigester oder Methanol umkristallisieren ließen. So konnten 250 mg (25 % d.Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 127-128° erzielt werden. Sie zeigten keine Eisen-(III)-chloridreaktion und waren leicht löslich in Alkohol und Benzol, schwer löslich in Benzin oder Petroläther.

3.772 mg Sbst.: 8.74 mg CO₂, 2.0 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₄ (208.20) Ber.: C 63.45 % ; H 5.80 %

Gef.: C 63.23 % ; H 5.93 %

Literaturangabe: "kristalline Verbindung"⁸⁾.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3)⁸⁾

Die Mutterlaugen von der Umkristallisation des 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3) (XXI) wurden mit einem Überschuß an Reagenslösung (s.o.) versetzt und aufgeköcht. Aus Eisessig kristallisierten braunrote Blättchen vom Schmp. 198° (Zers.).

Literaturangabe: bräunlich orange Prismen von 203-204° (Zers.)⁸⁾.

3.687 mg Sbst.: 0.649 ml N (22°, 744 mm)

C₁₇H₁₆O₇N₄ (388.32) Ber.: N 14.42 %

Gef.: N 14.41 %

Oxim des 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3):

Wie oben wurde eine durch Neutralisation von Hydroxylamin-hydrochlorid mit Kaliumhydroxyd gewonnene und mit Methanol versetzte, vom Kaliumchlorid filtrierte Lösung mit methanolischen Mutterlaugen der Umkristallisation des 6,7-Dimethoxy-chromanon-(3) (XXI) 1/2 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach der Abkühlung mit wenig Wasser versetzt, kristallisierte fast rein weiß das Oxim. Aus Methanol umkristallisiert schmolz es bei 162⁰.

L I T E R A T U R N A C H W E I S

- 1) W.FEUERSTEIN, St.v.KOSTANECKI,
Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 1025 (1899)
- 2) St.v.KOSTANECKI, V.LAMPE,
Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 1696 (1902)
- 3) W.H.PERKIN, R.ROBINSON,
J.chem.Soc.(London) 93, 496 (1892)
- 4) P.PFEIFFER,
Chem.Zeitschr. 3, 420 (1904)
- 5) A.BUTENANDT, W.CARTNEY,
Liebigs Ann.Chem. 494, 17 (1932)
- 6) LA FORGE,
J.Amer.chem.Soc. 54, 810 (1932)
- 7) J.H.RICHARDS, A.ROBERTSON, J.WARD,
J.chem.Soc.(London) 1948, 1610/11
- 8) A.ROBERTSON, G.L.RUSBY,
J.chem.Soc.(London) 1936, 212
- 9) P.PFEIFFER, E.ENDERS,
Ber.dtsch.chem.Ges. 84, 247 (1951)
- 10) M.JULIA, M.BAILLARGE,
Bull.Soc.chim.France, Mém. [5] 20, 640/43 (1953)
- 11) S.CSAPLICKI, St.v.KOSTANECKI, V.LAMPE,
Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 827 (1909)
- 12) A.BAYER, P.FRITSCH,
Ber.dtsch.chem.Ges. 17, 974 (1884)
- 13) J.LEVINE, T.E.EBLE, H.FISCHBACH,
J.Amer.chem.Soc. 70, 1930 (1948)
- 14) R.STÖRMER, B.KAHLERT,
Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 1809 (1901)

- 15) R.STÖRMER,
Liebigs Ann.Chem. 313, 83 (1900)
- 16) R.STÖRMER, B.KAHLERT,
Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 1636 (1902)
- 17) ORGANIC REACTIONS 3 , 198 (1947)
- 18) ORGANIC SYNTHESSES II, 328 (1948)
- 19) E.ERLENMEYER jun., W.STADLIN,
Liebigs Ann.Chem. 337, 283 (1904)
- 20) H.A.OFFE, H.JATZKEWITZ,
Ber.dtsch.chem.Ges. 80, 475 (1947)
- 21) L.E.SMITH, F.B.LA FORGE,
J.Amer.chem.Soc. 56, 2431 (1934)
- 22) G.M.BADGER,
J.chem.Soc.(London) 1948, 999
- 23) C.WILLGERODT,
Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 2467 (1857)
- 24) K.KINDLER.
Liebigs Ann.Chem. 431, 196, 225 (1923)
- 25) A.BINZ, L.H.PENCE,
J.Amer.chem.Soc. 61, 3134 (1939)
- 26) E.SCHWENK, E.BLOCH,
J.Amer.chem.Soc. 64, 3051 (1942)
- 27) J.A.KING, F.H. McMILLAN,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2335 (1946)
- 28) E.SCHWENK, D.PAPA,
J.org.Chemistry 11, 798 (1946)
- 29) A.C.OTT, L.A.MATTANO, G.H.COLEMAN,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2633 (1946)
- 30) N.K.KING, A.N.HAMBLY,
Roy.Australian Chem.Inst. 17, 403 (1950)
- 31) T.NISHIDA,
J.Antibiotics (Japan) 4, 299 (1951)

- 32) J.S.YASUDA, K.ENOMOTO,
J.Antibiotics (Japan) 4, 13 (1951)
- 33) STERLING DRUG, Inc.Brit Pat. 633,427 Dec.19, 1949
- 34) Yu.A.BASKAKOV, N.N.MEL'NIKOW,
Zhur.Obshei Khim. 23, 865 (1953)
Ref.: C.A. 48, 4477a (1954)
- 35)
- 36) A.SPASSOW,
Ber.dtsch.chem.Ges. 75, 779 (1942)
- 37) K.W.ROSENMUND, W.SCHNURR,
Liebigs Ann.Chem. 460, 79, 83 (1928)
- 38) A.B.SEN, S.S.PARMAR,
Chem.Zentr. 34, 6464 (1953)
- 39) K.FRIES, G.FINCK,
Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 4282 (1908)
- 40) K.FRIES,
Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 235 (1909)
- 41) C.CHOVIN,
Bull.Soc.chim.France, Mém. 11, 82 (1944)
- 42) E.KLINGSBERG,
Chem.Reviews 54, 59 (1954)
- 43) E.BAUMANN, E.FROMM,
Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 895 (1895)
- 44) K.KINDLER, T.LI,
Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 321 (1941)
- 45) J.A.KING, F.H. Mc MILLAN,
J.Amer.chem.Soc. 68, 525 (1946)
- 46) F.H.Mc Millan, J.A.KING,
J.Amer.chem.Soc. 70, 4143 (1948)
- 47) M.CARMACK, DeLos F.DeTAR,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2029 (1946)

- 48) D.B.PATTISON, M.CARMACK,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2033 (1946)
- 49) E.M.SHANTZ, D.RITTENBERG,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2109 (1946)
- 50) W.G.DAUBEN, J.C.REID, P.E.YANKWICH, M.CALVIN,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2117 (1946)
72, 121 (1950)
- 51) E.V.BROWN, E.CERWONKA, R.C.ANDERSON,
J.Amer.chem.Soc. 73, 3735 (1951)
- 52) E.CERWONKA, R.C.ANDERSON, E.V.BROWN,
J.Amer.chem.Soc. 75, 28 (1953)
- 53) Y.YUKAWA, Y.KISHI,
Mem.Inst.Sci.Ind.Research, Osaka Univ. 8, 163 (1951)
Ref.: C.A. 46, 7061b (1952)
- 54) M.CARMACK, M.A.SPIELMAN,
Organic Reactions, Vol.III, 83-107 (1946)
- 55) C.WILLGERODT.
Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 534 (1888)
- 56) R.T.ARNOLD, E.SCHULTZ, H.KLUG,
J.Amer.chem.Soc. 66, 1606 (1944)
- 57) C.WILLGERODT,
Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 2467 (1887)
- 58) C.WILLGERODT, F.H.MERCK,
J.prakt.Chem. 80, 192 (1909)
- 59) L.F.FIESER, G.W.KILMER,
J.Amer.chem.Soc. 62, 1354 (1940)
- 60) J.Amer.chem.Soc. 67, 1265 (1945)
R.T. ARNOLD, E.RONDESVEDT.
- 61) DeLos F.DeTAR, M.CARMACK,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2025 (1946)
- 62) D.B.PATTISON, M.CARMACK,
J.Amer.chem.Soc. 68, 2033 (1946)

- 63) F.H. McMILLAN, J.A.KING,
J.Amer.chem.Soc. 69, 1207 (1947)
- 64) W.J.HORTON, J.VANDENBERGHE,
J.Amer.chem.Soc. 70, 2425 (1948)
- 65) F.H. McMILLAN, J.A.KING,
J.Amer.chem.Soc. 70, 4143 (1948)
- 66) N.O.BRACE,
J.Amer.chem.Soc. 75, 357 (1953)
- 67) LESVESQUES (to ROHM and HAAS Co.)
US Pat. 2.525.075 (Oct. 1950)
- 68) F.H. McMILLAN, J.A.KING,
J.Amer.chem.Soc. 70, 4143 (1948)
- 69) R.TRAVE,
Gazz.chim.ital. 81, 780 (1951)
- 70) A.ROBERTSON,
J.chom.Soc.(London) 1933, 491
- 71) K.H. MEYER,
Liebigs Ann.Chem. 380, 212 (1911)
- 72) K.AUWERS, K.MÜLLER,
Liebigs Ann.Chem. 364, 166 (1909)
- 73) K.v.AUWERS, H.BUNDESMANN, F.WIENERS,
Liebigs Ann.Chem. 447, 176, 186 (1926)
- 74) A.SCHÜLER,
Arch.Pharmaz. 245, 263 (1907)
- 75) ORGANIC SYNTHESSES,
Coll.Vol.I, 317 (1948)
- 76) B.RIZZA, A.BUTLEROW,
Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 223 (1887)
- 77) W.WILL,
Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 606 (1888)
- 78) G.BARGELLINI, E.MARTEGIANI,
Atti Reale Accad.naz.Lincei, Rend. [5] 20, II/20(1911)

- 79) J.REIGRODSKI, J.TAMBOR,
Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 1965 (1910)
- 80) G.BARGELLINI, G.AVRUTIN,
Gazz.chim.ital. 40, [2] 343 (1910)
- 81) G.BARGELLINI, G.B. MARINO-BETTOLO,
Gazz.chim.ital. 70, 171 (1940)
- 82) G.BARGELLINI, S.AURELI,
Atti Reale Accad.naz.Lincei, Rend. [5] 20, II/122 (1911)
- 83) M.K.SEIKEL, T.A.GEISMAN,
J.Amer.chem.Soc. 72, 5724 (1950)
- 84) G.BARGELLINI, S.AURELI,
Gazz.chim.ital. 41, 590 (1911)
- 85) G.BARGELLINI, S.AURELI,
Atti Reale Accad.naz.Lincei, Rend. [5] 20, II/122 (1911)
- 86) G.BARGELLINI, G.AVRUTIN,
Gazz.chim.ital. 40, II/349 (1910)
- 87) MONTI
Rend.soc.chim.ital. [2] 6, 753 (1914)
- 88) A.BALLIO, A.SCHIAVELLO,
Gazz.chim.ital. 81, 553 (1951)
- 89) H.D.PORTER,
J.Amer.chem.Soc. 76, 127 (1954)
- 90) ORGANIC SYNTHESSES,
Vol.21, 103 (1941)
- 91) H.LINDEMANN, H.KÖNITZER, S.ROMANOFF,
Liebigs Ann.Chem. 456, 304 (1927)
- 92) F.MAUTHNER,
Liebigs Ann.Chem. 370, 368 (1909)
- 93) L.E.SMITH, F.B.LA FORGE,
J.Amer.chem.Soc. 56, 2431 (1934)
- 94) A.ROBERTSON, F.P.REED, R.W. O'DONNELL,
J.chem.Soc.(London) 1936, 419

- 95) F.B. LA FORGE,
J.Amer.chem.Soc. 53, 3896 (1931)
- 96) A.BUTENANDT, W.Mc.CARTNEY,
Liebigs Ann.Chem. 494, 38 (1932)
- 97) A.ROBERTSON,
J.chem.Soc.(London) 1932, 1380
- 98) Th.M.MEIJER, D.R.KOOLHAAS,
Receuil Trav.chim. Pays-Bas 58, 875 (1939)
- 99) St.H.HARPER,
J.chem.Soc.(London) 1939, 1424
- 100) H.A.OFFE,
Angew.Chem. 60, 9 (1948)

L e b e n s l a u f

Ich, Hans Vohl, bin geboren am 6. Januar 1920 in Hanau am Main. Mein Vater war dort zu jener Zeit Direktor einer chemischen, Gelatine verarbeitenden Fabrik und ist seit 1927 Gesellschafter und Geschäftsführer der Chemischen Fabrik Samuel Fr. Holtzapfel in Grub am Forst bei Coburg, die von den Vorfahren meiner Mutter, einer geb. Holtzapfel, vor mehr als 150 Jahren erworben und bis heute zu einer Spezialfabrik für Berliner blau und seine Vorprodukte erweitert wurde. Nach Volksschulbesuch absolvierte ich das humanistische Gymnasium in Coburg, das ich 1938 mit dem Reifezeugnis verließ.

Vom Reichsarbeitsdienst trat ich im Herbst 1938 als Fahnenjunker in die Wehrmacht ein und geriet nach Teilnahme an den Feldzügen in Polen, Frankreich und Rußland 1943 in Afrika als Hauptmann in amerikanische Gefangenschaft. 1945 fiel mein einziger Bruder in Belgien.

1946 wurde ich aus der Gefangenschaft in den USA entlassen und begann nach einem Semester in Bamberg im Sommer-Semester 1947 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen das Chemiestudium. 1950 bestand ich hier das lebensmittelchemische Vorexamen und 1952 das Haupt- und Staatsexamen. Seit Ende 1952 arbeite ich im Institut für angewandte Chemie in Erlangen an meiner Dissertation.

Abweichungen von der normalen Willgerodt-Reaktion.

Übersichtstafel
zur Dissertation
Hans Vohl

Literaturstelle:

Reaktionsbedingungen:

Reaktionsprodukte:

Literaturstelle:	Reaktionsbedingungen:	Reaktionsprodukte:	Übersichtstafel zur Dissertation Hans Vohl
55) C. WILLGERODT, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 534 (1888)	Benzil mit Schwefel und Ammonsulfid bei 270°.	Benzoesäure	
56) R. T. ARNOLD, E. SCHULTZ, H. KLUG J. Amer. chem. Soc. 66, 1606 (1944) REAKTION"	"Abnormalities in the WILLGERODT-46.9 g 6-tetralyl ethyl ketone 11 Std. 8 g S + 24 g Morpholine 120-25°	ca. 50% β -6-tetralylpropionsäure, aus der Mutterlauge ca. 6% 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoesäure	
57) C. WILLGERODT, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2467 (1887)	5 g p-Tolylketon 15 g gelbes Schwefelammon 3 Tage 3 g Schwefel 310-30° Bei mehr als 1 g Schwefel in 10 g konz. Ammonsulfid	p-Tolylphenylmethan	
58) C. WILLGERODT, F. H. MERCK J. prakt. Chem. 2ASO, 192 (1909)	H ₂ S in alkohol. NH ₃ ohne Schwefel	findet "Spaltung der Ketone statt" führt zu Säuren, Säureamiden, Thiophenen und Kohlenwasserstoffen	
59) L. F. FIESER, G. W. KILMER J. Amer. chem. Soc. 62, 1354 (1940)	1 g S + 10 g Ammonsulfid 12 Std. 160° 2 g Substanz + 8 ml Dioxan dieselbe Mischung, jedoch in Autoklav ven bei 33-67 atü N ₂ 8 Std. 175-80°	57% Acenaphthen-1-essigsäure 47% 1-äthyl-acenaphthen	
60) R. T. ARNOLD, E. RONDESVEDT J. Amer. chem. Soc. 61, 1265 (1945)	5-Propionyl-hydrindene 172.2 g 21 Std. Morpholin 90.0 g 130° Schwefel 33.0 g	ca. 50% 5-Hydrindenyl-propionsäure und geringe Menge 5-Hydrindencarbonsäure (aus der Mutterlauge des Thiomorpholid)	
61) De Los F. De TAR, M. CARMACK J. Amer. chem. Soc. 68, 2025 (1946)	10 g Propionylanthracen 6 Std. 50 ml Ammonpolysulfid 160° 40-60 ml Dioxan	8% Anthracen. Angeblich erster beobachteter Fall des kompletten Verlustes der Seitenkette.	
62) D. B. PATTISON, M. CARMACK J. Amer. chem. Soc. 68, 2033 (1946)	1) 1.62 g Isobutyl-phenyl-keton 4 Std. 3.2 g S + 6 ml k. NH ₃ 160° 3 ml Pyridin, im Bombenrohr 2) 2.4 g dasselbe Keton 4 Std. 6.4 g S + 12 ml Ammonsulfid 190° 6 ml Dioxan	0.16 g (ca. 10%) Phenylacetamid geringe Menge α -methyl- β -phenyl-butyramid	
63) F. H. McMILLAN, J. A. KING J. Amer. chem. Soc. 69, 1207 (1947)	54.5 g Di-i-butylen (0.5 Mol) 30 Std. 40 g Schwefel (1.25 Mol) Rückfluss 87 g Morpholin (1 Mol) α -methylstyrene 2 Std. Rückfluss α -p-dimethylstyrene	9.0 g (13.6%) Dithiooxalodimorpholid C ₅ H ₈ NOS, N=10.77% Schmp. 253-254° aus abs. Alkohol; keine Verseifung bei schwacher Reaktion.	
64) W. J. HORTON, J. VandenBERGHE J. Amer. chem. Soc. 70, 2425 (1948)	Reaktion zu Dithiooxalodimorpholid nur für Äthylene behauptet. 4.3 g Schwefel (0.13 Mol) 12.4 g Morpholin (0.14 Mol) 5 Std. 150°	Beweis der Konstitution durch alkalische Verseifung zu Oxalsäure und Säure zu Morpholin. Ebenso Synthese. farblose flache Prismen von Dithiooxalodimorpholid Schmp. 253.5-255° (geringe Ausbeute)	
65) F. H. McMILLAN, J. A. KING J. Amer. chem. Soc. 70, 4143 (1948)	1 Mol Di- β -phenetyl-disulfid 2 Std. 1 Mol S + 2 Mol Morpholin Rückfluss	wenig Dithiooxalodimorpholid neben Phenylacetaldehyd, dasselbe Ergebnis mit β -phenetyl-mercaptan.	
66) N. O. BRACE, J. Amer. chem. Soc. 75, 357 (1953)	Morpholin + Schwefel unter Rückfluss gekocht Morpholin + Schwefel im Bombenrohr 5 Std. bei 200°	14% Dithiooxalodimorpholid + Acetomorpholid + Thioacetomorpholid	
67) LESVESQUES (Rohm and Haas Co) U S 2.525.075 (Oct. 1950)	Thioacetomorpholid + S + Morpholin	Acetomorpholid + Thioacetomorpholid, im Rückstand (verkohlt) evtl. Dithiooxalodimorpholid Dithiooxalodimorpholid	

